

論 文 内 容 要 旨

Left DLPFC activity is associated with plasma kynurenine levels and can predict treatment response to escitalopram in major depressive disorder

(左背外側前頭前野の活動は血漿キヌレニン濃度と関連し、うつ病におけるエスシタロプラムの治療反応を予測する)

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2022, in press.

主指導教員：岡本 泰昌 教授
(医系科学研究科 精神神経医科学)
副指導教員：橋本 浩一 教授
(医系科学研究科 神経生理学)
副指導教員：栗井 和夫 教授
(医系科学研究科 放射線診断学)

上敷領 俊晴

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

背景

うつ病の治療において、最初に投与した抗うつ薬に反応する患者は 50%未満であることが知られている。適切な抗うつ薬を選択するためには、特定の抗うつ薬に反応するうつ病の特徴を明らかにし、治療効果の予測に役立つバイオマーカーを開発することが必要である。これまでに機能的磁器共鳴画像法 (fMRI) やメタボローム解析を用いた研究で、バイオマーカー候補が報告されているが、両者を統合的に検討することで、うつ病の病態を反映した治療反応性予測バイオマーカーの確立が可能になる。本研究では、安静時局所脳活動の指標である低周波振動振幅強度 (fALFF) 値と、うつ病との関連が示唆される血中代謝物で血液脳関門を通過するキヌレニン (KYN) に着目して、エスシタロプラムの治療効果との関連を検討した。

方法

ハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD) で 14 点以上と判定された中等症以上のうつ病患者 67 名および健常対照者 38 名を対象とした。うつ病患者は、エスシタロプラムによる 6~8 週間の治療前後の 2 時点で血漿代謝産物の測定および fMRI の撮像を行った。健常対照者は研究導入時の 1 時点でそれぞれの検査を行った。

fMRI の撮像は、4 施設の 3T MRI スキャナーを用いて行った。すべての参加者の fMRI データは解析ツール CONN を用いて標準化画像に変換し、品質確認の段階でうつ病患者 2 名と健常者 2 名のデータを除外した。CONN を使用して fALFF 値のボクセル単位の全脳マップを作成し、異なるスキャナーの影響を排除するために ComBat 法を用いて各 fALFF 値を補正した。血漿代謝産物濃度の測定は、キャピラリー電気泳動エレクトロスプレーイオン化飛行時間質量分析 (CE-ESI-TOFMS) システムを用いた。本研究は広島大学倫理委員会で承認を受けたプロトコルに従って実施し、すべての参加者から書面による同意を得た。

結果

うつ病患者のうち 32 名 (49.2%) が治療反応 (HRSD スコアの > 50% の減少) を示し治療反応群に、残りの 33 名が非反応群に分類された。治療前の左背外側前頭前野 (DLPFC) の fALFF 値は治療反応群の方が非反応群 ($p < 0.001$) や健常者群 ($p < 0.001$) より有意に低かった。また治療反応群の左 DLPFC の fALFF 値は治療前後で有意に増加し ($p = 0.032$)、その変化率は非反応群より有意に大きく ($p = 0.046$)、左 DLPFC の fALFF 値の変化率と HRSD の改善率の間には有意な正の相関 ($p = 0.034$) を認めた。血漿代謝物の検討では、治療反応群の治療前の KYN 濃度が非反応群 ($p = 0.047$) や健常者群 ($p < 0.001$) より有意に低かった。また治療反応群の KYN 濃度は治療前後で有意に増加 ($p < 0.001$) し、その変化率は治療反応群の方が非反応群より有意に大きく ($p = 0.033$)、KYN 濃度の変化率と HRSD の改善率の間には有意な正の相関 ($p = 0.043$) を認めた。

また左 DLPFC の fALFF 値と血漿 KYN 濃度の関連を検討したところ、うつ病患者群と健常者群それぞれで KYN 濃度と左 DLPFC の fALFF 値に有意な正の相関が認められた (うつ病患者群 : $p = 0.0004$, 健常者群 : $p = 0.01$)。しかし KYN 濃度の変化率と左 DLPFC の fALFF 値の変化率には有意な相関は見られなかった。

考察

本研究の結果から、血漿 KYN 濃度の低下と左 DLPFC の安静時局所脳活動の低下がエスシタロプラムの治療反応が良好なうつ病の特徴である可能性が示唆された。また治療前後での左 DLPFC 活動と KYN 濃度の変化は症状の変化と相関しており、両者がうつ病の病態と関連することが示唆された。

DLPFC は認知制御ネットワークを構成する重要な脳部位であり、その機能の低下は認知機能の障害やそれに伴う情動調節障害と関連していると考えられている。一方、KYN は血液脳関門を通過する代謝物であり、KYN 経路の下流にある代謝物は NMDA 受容体に作用し認知機能のいくつかの側面で重要な役割を果たすことが知られている。左 DLPFC の活動と血漿 KYN 濃度に正の相関を認めた本研究の結果を考え合わせると、KYN の下流代謝物が NMDA 受容体に作用することで DLPFC の神経活動が間接的影響を受けている可能性が考えられた。

本研究は、エスシタロプラムの治療反応に関連する血漿代謝物および脳局所活動を同一被験者集団で測定し、両者の関連を検討した初めての研究である。今回得られた知見は、エスシタロプラム治療に反応するうつ病の病態生理の一端を明らかにするとともに、抗うつ薬選択の最適化にもつながる重要な知見と考えられた。

(1929 字)